

Cefotiam (SCE-963) の骨関節感染症に対する効果

桜 井 実

東北大学医学部整形外科科学教室

緒 言

骨関節の感染症は近年血行性の自然発生は少ないかのように思われているが、骨折の治療で内固定が行われる際随伴する感染や開放性骨折に伴う骨感染など、決してその発生頻度は少なくない。また、ペニシリンなどの抗生物質が出現して以来、感染症が一見抑えられているように見えるものの、年次的に耐性菌の出現率が高くなっていること¹⁾から、難治性の慢性骨髓炎に移行するものをしばしば見ることがある。さらに近年、起炎菌として検出されるものの中、グラム陰性菌が相対的に増えてきていることもいわれている²⁾。このように古くて新しい骨関節の感染症はその次の時代に即応した新しい抗生物質の開発がその任務のひとつであり、ここに最近開発された cephalosporin 系抗生物質 cefotiam (CTM, SCE-963) の供与を受け、骨関節の感染症に用いた経験を報告したい。

対象および方法

1977年9月からおよそ1カ年にわたって東北地区の主幹病院*を訪れた急性、慢性の骨髓炎および化膿性関節炎の症例合計41例、2〜73歳の患者に用いた。可及的に感染巣から起炎菌を同定し、各菌について CTM の MIC と対照として cephalozin (CEZ) の MIC を接種菌量 10^8 cells/ml で比較した。

投与法は原則的に 500mg を 250ml の Ringer 液、5% glucose ないしは Lactec などに溶解してこれを 1〜2時間にわたって点滴静注を行い、診療の都合上朝夕2回投与する方法を行った。投与日数は症例によってはなはだ有効であった場合には比較的早期にその投与を中止したが、最短3日、最長33日、平均19.1日間である。全身的な投与のほか最近局所投与が行われるようになっている³⁾が、とくに新しい試みである局所灌流方法によって投与したものは41例中8例あり、5日から19日、平均10日の持続灌流が行われた。

化学療法のみでなく、病巣に対して手術を行ったものがかなり多く、切開、排膿、病巣搔爬、腐骨摘出および前述の局所灌流などを加味したものの合計28例である。

前述したような投与は一定の基準 (Fig. 1) に従って投与することにした。治療を行った症例については

Fig. 2 のごとき調査表に記入し、病歴、本剤使用直前の化学療法、アレルギー反応などを調査した上で安全を期して使用し、病歴から体温表、赤沈値、局所の腫脹、疼痛、発赤、排膿状況など臨床症状を把握し、効果判定の資料とした。さらにレントゲン上の変化なども参考にして効果判定を行った。とくに新しい薬であるために、副作用に関しては十分配慮して記録することに努力したが、なお本剤による副作用であるか判断が難しいこともあり得るので、その何らかの副作用と思われるものでは本剤との関係の有無を可及的に記録して分析した。臨床検査成績は投与前、投与の期間中および使用後にわたって血液像、CRP、ASLO、血液蛋白分画、および何らかの副作用の指標となる肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, クレアチニン) を全例に検査した。症例の概要を Table 1 に示した。

効果判定

排膿の停止など炎症兆候の消退、それに伴う起炎菌の消失などが1週以内に認められたものを著効とし、2週以内に臨床所見、炎症に伴う検査の改善が認められたものを有効とした。

成 績

1. 急性・慢性炎症に対する効果の差異

Table 1 に示したごとく疾患群をいくつかに分けて効果判定を行った。すなわち、1) 急性骨髓炎、2) 再燃性慢性骨髓炎、3) 慢性骨髓炎、4) 関節炎、(1) 急性化膿性関節炎、(2) 慢性化膿性関節炎に分類して調査を行った。

急性、慢性の違いによる効果の関係を調査すると、Table 2 のごとくとなり急性の関節炎は使用した症例7例中いずれもが著効を示し、また急性の化膿性骨髓炎は7例中著効が2、有効が5、および再燃性の慢性骨髓炎は急性炎症を伴うものであるが、その8例中著効が3、有効が5でこれらの急性炎症の症状を持っていた症例合計22例についてはいずれも、有効以上の効果を得る

* (コード番号) 由利組合総合病院(1) 山形市立病院済生館(3) 米沢市立病院(4) 東北労災病院(6) 国立仙台病院(7) 仙台市立病院(8) 古川市立病院(9) 角田市小川病院(10) 公立気仙沼病院(11) 福島労災病院(12) 市立磐城共立病院(13) 東北大病院(14)

Fig. 1 Essential treaty for utilizing CTM

1. Purpose	Evaluation of efficacy and safety of this agent
2. Patient	
1) Disease	Osteomyelitis and arthritis
2) Age	Adult (older than age 15) as a rule
3) Sex	Both sexes
4) Exceptions	(1) Cases in which causing bacterium is obviously resistant against this agent (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , fungus or <i>Mycoplasma</i>) (2) Cases which have histories of allergy with cephalosporin or penicillin, and cases in which skin test of CTM is positive. (3) Patients with serious impairments in liver or renal functions.
3. Dose, method of administration and method of preparation of solution	Usually administer the agent 500mg twice a day, and give intravenous drip of 1000mg per day in case satisfactory effect is not produced by the above administration. (Note) (1) As a rule, administer CTM alone. (2) In order to neutralize 2HCl of CTM 2HCl, mix sodium carbonate with this agent. On account of such mixing, generation of carbonic acid gas and formation of foams are observed when this mixture is dissolved. Also in order to normalize the pressure after generation of carbonic acid gas, the pressure inside the vial has been reduced in advance, and the pressure is normalized when the solution of 3 ml is poured into a 500 mg vial and 5 ml into a 1000 mg vial. The solution and its quantity Intravenous drip: Dissolve 500 mg or 1000 mg of this agent in 250 ml of physiological saline solution or 5 % glucose solution, and administer it slowly in an hour or two.
4. Duration of administration	1-3 weeks (Duration may be extended depending upon the conditions of patients.) But discontinue administration in the following cases : (1) Occurrence of serious side effect, e.g. eruption, jaundice, urinary impairment. (2) Aggravation of symptoms (Development) (3) In case when discontinuation is recognized as necessary by the doctor in charge (including the case of complete cure)
5. Precaution for use	Perform intracutaneous reaction test in advance by the use of CTM and administer this agent only after confirmation of absence of allergic reaction against this agent.
6. Items for observation	Therapeutic effect, side effect, findings in clinical examination. Observation should be made as closely as possible over the items enumerated in the investigation form.
7. Record of process of treatment	Describe the process in the CTM Investigation Form to be distributed separately.
8. Duration scheduled for examination	July, 1977-January, 1978
9. Samples supplied	500 mg (potency)/vial 1000 mg (potency)/vial Set of CTM intracutaneous reaction test

Fig. 2 (a) Investigation form

Chart No. _____

Name of university (hospital): _____

Name of department: _____

Name of doctor in charge: _____

Name of patient	Age: Sex: Weight: kg			
Diagnosis:	Basic disease Complication			
Present illness	Incision, focal curettage, bone grafting, internal fixing metal, etc. should all be recorded.			
Chemotherapy given immediately before the use of CTM	Yes	Agent used: Duration of administration:		
	No	Reason for cessation of administration:		
History	Drug allergy: No Yes () Other allergy: No Yes ()			
Skin test	Date of performance: Control solution: Redness mm Induration mm CTM: Redness mm Induration mm Result: Positive(+) Negative(-) Unknown(±)			
Administration and dosage	Duration of administration: From (days after incidence) to Month Day Administration route Intravenous infusion: Name of solution () ml Time of infusion: min. Dose: mg/ ×2/day×() day			
Agent administered in combination (except for antibiotics)	Yes No			
Auxiliary therapy Yes No	Perfusion Infusion	Fill the blank only when CTM was used. (Don't used other antibiotics) mg, Amount of solution() ml Duration of administration: From to , Total days Name of mixed agents		
	Other			
Comment				

Fig. 2 (b) Symptoms progress

[illegible]

* Details of operation and other treatment

Fig. 2 (c) Data of clinical examination

Date of examination Item of examination		Before administration (day month)	The th day (day month)	The th day (day month)	The day after administration (day month)
Blood picture	RBC	$\times 10^4$	$\times 10^4$	$\times 10^4$	$\times 10^4$
	WBC				
	Hb	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
WBC fraction	Neutro- cyte	Stab.	%	%	%
		Seg.	%	%	%
	Eosinophilic leukocyte		%	%	%
	Basophilic leukocyte		%	%	%
	Lymphocyte		%	%	%
	Monocyte		%	%	%
CRP					
ASLO titer					
Total serum protein		g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
Serum protein fraction	Albumin		(%)	(%)	(%)
	α_1 -Globulin		(%)	(%)	(%)
	α_2 -Globulin		(%)	(%)	(%)
	β -Globulin		(%)	(%)	(%)
	γ -Globulin		(%)	(%)	(%)
Liver function	S-GOT				
	S-GPT				
	Alkaline phosphatase				
Renal function	Proteinuria		+ . -	+ . -	+ . -
	Urea-N		mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Creatine		mg/dl	mg/dl	mg/dl
(Date of examination) Findings in X-ray film (give outlined sketch)		Before administration (day month)	The th day (day month)	The th day (day month)	The th day after administration (day month)

Table 1 Classification of clinical cases and results

1. Acute suppurative osteomyelitis

Case Code No.	Site of affection	Age	Sex	Acute	Chronic	Hematogenous	Exogenous	Organism	MIC 10 ⁸ /ml (μg/ml)		Organism		Dose/Day mg/h	Duration	ESR/h mm		Surgery treatment	Effect		Memo. Remarks
									CTM	CEZ	Begin	End			Before	After		Yes	No	
102	l. Tibia	17	m	○		○		Negative			-		500mg/1h×2	7	67	7	Puncture	◎		
402	r. Leg	42	m	○			○	<i>E. coli, Enterobacter</i>	100	>100	+	-	500mg/2h×2	26	65	6	Fenestration	○		
803	r. Femur	53	f	○		○		Negative			-	-	500mg/2h×2	26	58	28	Incision	○		
804	l. Calcan.	11	f	○		○		<i>S. aureus</i>	50	100	+	-	500mg/2h×2	14	15	12	Curettage	○		
901	r. Femur	68	f	○		○		<i>S. aureus</i>	0.1	0.05	+	-	500mg/1h×2	21	100	35	Incision	◎		
1302	r. Leg	31	m	○		○		<i>S. aureus</i> → <i>P. aeruginosa</i>			+	-	500mg/ 1.5h×2	7 (19)	25	8	Perfusion	○		Discharge
1401	r. Femur	42	f	○				<i>Peptostreptococcus</i>			+	-	500mg/2h×2	33 (9)	97	25	Perfusion	○		Discharge

2. Recurrent acute stage of inflammation of chronic osteomyelitis

101	l. Tibia	75	m	○		○		<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	+	-	500mg/1h×2 1000mg/1h×2	20	95	51	Sequestrect.	○		
603	l. Femur	40	m	○			○	<i>A. faecalis</i>	6.25	50	+	-	500mg/2h×2	21	45	11	Curettage	◎		
701	l. Femur	29	m	○				<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> → <i>E. cloaca</i>	0.78	0.39	+	-	500mg/1h×2	20	37	4	Curettage	○		
805	l. Calcan.	11	f	○		○		<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	+	-	500mg/2h×2	22	18	14	Curettage	○		
1101	l. Pelvis	48	m	○		○		<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.1	+	-	500mg/2h	17	65	54	Spontaneous Drainage	○		

	1201	r. Femur	40	m	O				0.1	1.56	+	-	500mg/1h x 2	21	119	8	None		GOT, GPT increased Blood transf.
	1306	l. Leg	28	m	O						+	-	(1000mg/l)	(8)	5	9	Perfusion	⊙	
	1307	r. Femur	25	f	O						+	-	(1000mg/1.5l)	(10)	86	6	Perfusion	⊙	
3. Chronic osteomyelitis																			
	301	r. Leg	52	m		O					+	-	500mg/1h x 2	47	43	6	Curettage	O	
	302	r. Leg	66	m		O			0.78	0.39	+	-	500mg/1h x 2	30	40	5	Incision	O	
	404	Jaw bone	73	m		O					-	-	500mg/2h x 2	18	20	11	Curettage	O	
	601	r. Leg	45	m		O			0.39 200	3.13 100	+	-	500mg/2h x 2	29	10	2	Curettage	O	GOT, GPT Al-P increased
	604	r. Femur	42	f		O					-	-	500mg/2h x 2	19	10	18	Curettage	O	
	605	r. Femur	19	m		O			1.56	1.56	+	-	500mg/2h x 2	22	60	22	None	⊙	
	606	l. Ankle	27	f		O			50	100	+	-	500mg/2h x 2	20	62	42	Curettage	O	
	702	l. Femur	33	m		O			0.78	0.39	+	-	500mg/1h x 2 1000mg/1h x 2	22	86	15	Removal of Medull. Nail	O	Nausea Dyspnoea
	704	l. Leg	42	m		O			1.56	1.56	+	-	500mg/1h x 2	20	47	2	Curettage	O	
	705	r. Femur	48	m		O			0.1 0.1	0.39 0.05	+	-	500mg/1h x 2	20	18	12	Curettage	O	
	1301	l. Leg	64	f		O					+	-	1000mg/2h x 2	14	91	46	None	⊙	
	1303	r. Leg	60	f		O			0.78	0.78	+	-	(1000mg/2l)	(7)	33	103	Perfusion	⊙	Topical use
	1305	l. Leg	39	m		O					+	-	(1000mg/1.5l)	(14)	6	31	Perfusion	O	

	1. Tibia	25	m				<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.76 3.13	0.39 0.78	+	—	500mg/2h × 2	15 (5)	12	13	Perfusion	○
401	r. Femur	68	m		○	○	<i>P. rettigeri</i> <i>E. coli</i> → <i>P. cepacia</i>	0.2 >100	3.13 >100	+	—	500mg/2h × 2	26	80	82	Curettage Perfusion	○
703	r. Femur	16	m		○	○	<i>S. epidermidis</i> → <i>Flavobacterium</i>	1.56	0.78	+	—	500mg/1h × 2	22	36	37	None	○
801	r. Tibia	47	m		○	○	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	1.56 50	1.56 25	+	—	500mg/2h × 2	14	17	75	None	○
802	r. Leg	19	m		○	○	<i>Achromobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>	>100	>100	+	—	500mg/2h × 2	15	58	28	None	○

*** Immediately after perfusion**

4. Arthritis

(1) Acute suppurative arthritis

103	1. Knee	63	f	○				<i>S. aureus</i>				+	—	500mg/1h × 2 1000mg/1h × 2	14	130	117	Irrigation	⊙	
1001	1. Knee	61	m	○				<i>S. aureus</i>		0.2	0.39	+	—	500mg/2h × 1	10	18	18	None	⊙	
1002	1. Ankle	61	f	○				<i>S. aureus</i>		0.78	0.78	+	—	500mg/2h × 1	10	112	125	None	⊙	Rheumatism
1003	1. Knee	44	f	○		○		<i>S. aureus</i>				+	—	1000mg/2h × 1	12	67	25	None	⊙	
1004	1. Knee	65	f	○				Negative				—	—	500mg/2h × 1	7	12	8	None	⊙	
1005	1. Knee	72	f	○		○		<i>S. aureus</i>				+	—	500mg/2h × 1	11	59	58	None	⊙	
1304	1. Knee	2	f	○		○		Negative				—	—	(500mg/l)	(8)	116	22	Perfusion	⊙	Topical use

() indicates period of perfusion

(2) Chronic arthritis

[illegible]

© : Very effective ○ : Effective

ことができ、有効率は100%であった。慢性経過をたどっている関節炎1例には有効の効果がみられたが、慢性の骨髓炎18例に対しては著効3、有効11であるが、無効と判定せざるを得なかったものが4例ある。これらを合計して慢性の骨関節の感染症に対しては19例中15が有効で79%となる。全体を通して試みられた41例のうち有効以上の効果と判定されたものが37例で90%の有効率を得た。

2. 細菌学的な検索

検討した41症例のうち起炎菌とみなされるものを検出した症例は35症例であった。検出した菌の種類は15種類に及ぶが、そのうち最も多く検出されたものは *S. aureus* で23症例、次に多いのが *S. epidermidis* 5症例、

E. coli 3症例、以下 *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *A. faecalis*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* など1症例ずつ検出されたが、*Pseudomonas* を検出したケースは3症例に及ぶ。そのほかに嫌気性菌の *Peptostreptococcus* を検出したものが1症例ある。

CTM および CEZ について接種菌量 10^8 cells/ml で MIC を測定し得たものは31株であるが、それを整理してみると Table 1 に示すごとく、グラム陽性菌の多くでは CTM は CEZ に比較してやや劣っていた。しかし、グラム陰性菌では CTM は CEZ に比較し非常にすぐれた抗菌力を示した。

Table 2 Relation of effectiveness to acute and chronic stage of infection

Effect Diagnosis		Very effective	Effective	Not effective	Ratio and percentage of effective cases	
Acute	Arthritis	7			7/7	22/22 (100%)
	Osteomyelitis	2	5		7/7	
	Recurrent osteomyelitis	3	5		8/8	
Chronic	Arthritis		1		1/1	15/19 (79%)
	osteomyelitis	3	11	4	14/18	
Total		15	22	4	37/41	(90%)

Table 3 Relation of effectiveness to surgical treatment of infected focus

Effect		Very effective	Effective	Not effective	Ratio and percentage of effective cases	
Surgery	Acute	6	9		15/15 (100%)	27/28 (96%)
	Chronic	1	11	1	12/13 (92%)	
Nonsurgery	Acute	6	1		7/7 (100%)	10/13 (77%)
	Chronic	2	1	3	3/6 (50%)	
Total		15	22	4	37/41	(90%)

3. 病巣に対する手術と関連した効果判定

CTM の効果を期待して治療を行ったにしても、病巣に対して切開による排膿あるいは長管骨皮質の開窓術、病巣の搔爬、腎骨の摘出などが行われると共に、抗生物質を浸潤させる局所灌流法が行われた。そのように手術の行われたものは41例中28例、全く非手術的に抗生物質のみを用いたものが13例である。急性、慢性の病変の組み合わせから効果を判定した一覧表が Table 3 であるが、急性炎症で手術を行ったものが15例、そのうち著効が6例と極めて有効な効果が現われている。また慢性になったものに手術を行った例13例中、1例を除いて効果が認められ、やはり手術による効果の大きかったことがこれによって意味づけられる。非手術群では急性炎症の症状を呈したものの7例はいずれも抗生物質のみの投与で100%の効果を現わしており、そのうち著効が6例と極めて優れた効果であった。

これに対し慢性化したもので手術を全く行わなかった例6例中、著効を現わしたものが2例であるが、全く効果を認めなかったものは3例でその有効率は50%と極めて低い。

4. 副作用に関する検討

Table 1 の備考欄に略記したごとく、症状として現われたものは悪心、息苦しさを呈した症例 702 であるが、この患者はそのほかの診療行為に対しても極めて情緒不安定な反応を示すものであり、この薬剤による副作用とみなすには極めて疑わしい背景が考えられる。肝機能検査の GOT, GPT の上昇したものが 2 例あるが（症例 1201, 601）、前者は大量の輸血をしており、そのための肝機能障害も並行して考える必要がある。この例は本剤 1 日 1000mg の投与前に GOT 60, GPT 89, Al-P が 16.3 KA, 1 週間後の値ではそれぞれ 51, 69, 13.0 KA, 2 週間目は 34, 57, 11.6 KA, 3 週目には 34, 50, 8.0 KA とそれぞれ正常値に復しつつある状態で、その後に輸血が行なわれ肝機能障害をきたしたもので、GOT 382, GPT 593 と上昇したが 1 週間後には GOT 33, GPT 90 と正常値に復しつつあった。また後者は本剤を投与する前から肝障害が認められたものであり、投与前に GOT が 116, GPT が 192 であったが、1 日量 1000mg を投与し、1 週間後に GOT 356, GPT 310 に上昇した。29 日間投与してその後に調べた肝機能は GOT が 68, GPT が 80 とむしろ投与前よりもよい値を示しているの、本剤がさらに肝機能を障害したとは考えられない。

以上、本剤を使用中に検索し得た臨床症状、理学所見、生物学的検査などで因果関係を結べる副作用には遭遇しなかった。

考 察

骨関節の化膿性疾患は偶発的に感染を起こす血行性といわれる化膿と、外傷などに伴う外因性のものとに大きく分けることができるが、血行性の化膿性骨髓炎などは年次栄養状態がよくなるにつれてその発生頻度は少なくなっていると言われる一方、交通外傷などによる骨折の手術、あるいは開放性骨折に伴う汚染などによって感染を起こす症例はむしろ増えていると考えねばならない。検討した 41 例についても血行性と考えられるものが 18 例で後者の外因性と思われるものが 23 例と、前者をしのいでいる。いずれにせよ、この骨関節の感染はその元凶である細菌を死滅させてしまうことが最も望ましいことで、抗生物質はその意味から使用目的は明らかに合目的な第一次的選択ということがいえる。急性の化膿性の骨髓炎ないしは急性化膿性関節炎は感染巣の細胞浸潤、血管拡張などの急性炎症期においては全身的投与による抗生物質が血液循環によって病巣に到達し得ると考えられることから、100%の有効率を示していることは特記すべきであろう。とくに化膿性関節炎が切開することなく治癒せしめ得るということは、その後の関節の拘縮を未然に防ぐという観点からも極めて望ましいことである。

年次的に起炎菌の検出される種類はグラム陽性のなかでも *S. epidermidis* の検出率が相対的に増えているといわれ²⁾、しかもいずれのものもすでにペニシリン系統のものには耐性を持っているものが相対的に増加しており¹⁾、これに代わる抗生物質の開発が強く望まれるところであるが、本剤は同系統の CEZ とほぼ同等の効果を示すことから、その利用価値が妥当性を持つものである。1970 年代初め頃から検出される起炎菌の種類はグラム陽性菌の件数が減少しているのに比べ、相対的にグラム陰性菌が多く検出され、しかも今まで常在菌とされていたものが病的な状態を出現することがしばしば報告されるようになってきた²⁾。そのような観点から本剤が CEZ に比べて一段とグラム陰性の *E. coli* および *Klebsiella* などに対し低濃度で発育を抑制することができる点、今後広範囲のスペクトラムを持つ抗生物質の選択に際しては有用なものといえることができる。

本抗生剤の骨組織あるいは骨髓血液への移行濃度に関しては他の報告に詳細を発表してあるが⁴⁾、血清と同じ高濃度で骨髓内にも浸透していることから、その有用性が指摘される。本来慢性化した骨髓炎の病巣の中には壊死組織あるいは血行を失った硬い結合組織などが含まれているものであり、このような病態の条件下で慢然と抗生物質のみを与えることはなかなか病巣を根治せしめ得

ないことは無効であった症例を吟味した観点からも強調されるべきものであろう。そして、血液循環が復活させられた状態の所に抗生剤を用いるのが最も理想的なことで、排膿、病巣搔爬、腐骨摘出などは当然用いるべき外科の手術であり、さらに物理的にその組織に対して抗生物質が浸透し得る局所灌流法なども極めて効果的な投与の仕方といえることができる。41例中無効と判定されたものの4例のうち3例までが慢性の骨髓炎で、しかも手術の処置を行わなかったものがそのうち3例を占めていることは単に抗生物質を慢然と使うのみでなく、積極的に手術によって血行障害をきたしている組織を切除し、血行性に抗生物質が病巣に到達する条件を作ってやるのが本疾患の本質的な治療体系と考えるべきであろう。

しかしこの4例の無効であった症例について細菌感染の起炎菌との関連から考察すると、そのうち手術を行い病巣の搔爬、局所灌流を行ったにもかかわらず、治癒せしめ得なかった症例は症例番号401で、Table 1に概略したごとく68歳の老人で小児期よりの慢性骨髓炎の再発を繰り返したものであり、病巣から検出された菌は *P. rettgeri* という常在菌と思われるもののほかに *E. coli*、さらに菌交代現象と思われる *P. cepacia* という極めて抗生物質の効き難いもので、そのMICは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったことから、なかなか本剤で治癒せしめ得なかったことが想像される。またほかの3例は全く手術的に処置を行わなかったが、このうち1例は、*Achromobacter*, *Pseudomonas* の感染例で、MICは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上でこれも慢然と本剤のみを使っていたことは当を得た治療とは考えられない。またほかの2例、症例703, 801は起炎菌が *S. epidermidis* および *S. aureus*, *S. faecalis* の例で積極的に病巣を搔爬するなどの手術処置が行われたならば、この薬剤の効果がもっと出現したものと考えられる。

一方、全く手術などの処置を行わなかった急性炎症の7例のうち6例まではいずれも急性化膿性関節炎で、Table 1の中に示したごとく従来、関節切開、排膿などが不可欠なものとされていたのに対して、7日間からおよそ12日までの全身的な本剤の投与でいずれもドラマティックに炎症が消退したことは極めて特筆すべきものであろう。したがって本剤が適切にその症例を選んで用いられるのならば、このような急性期の化膿性関節炎も外科的な処置をすることなく治癒せしめ得る可能性が大きいといえる。

新薬に関してはとくに副作用に注意を払わなければならないが、2例で遭遇した肝臓機能の障害と思われる検査所見はいずれも本剤の投与とは無関係と思われるものであるが、なお大量の輸血を必要とする手術に際しては

しばしば血清肝炎を伴うことがあり得るので、そのような肝機能障害を伴う場合には注意をして用いるべきことは当然であろう。

ま と め

1. 41症例の骨関節化膿性疾患に対して cefotiam (SCE-963) およそ 500 mg/2h を1日2回点滴静注投与法でその効果を検索した。

2. 急性骨髓炎7例にはすべて有効で、そのうち2例は著効と判断された。再燃性の慢性骨髓炎8例についてはいずれも有効で、そのうち3例に著効であった。慢性骨髓炎は18例中有効以上と判断されたものは14例である。しかし、無効とみなされた4例は感受性を持たない細菌の感染が2例、手術を行なわなかったものが2例でいずれも治癒せしめられなかった原因はほかに求め得よう。関節炎については急性期のもの7例はいずれも著効を示し、そのうち2例は関節に対して局所的な洗浄療法によって治癒せしめ得たが、全身的な投与のみを行なった他の5例についても極めて有効で点滴注射投与により7~12日間で治癒せしめ得た。

3. 細菌学的な検索からは *S. aureus* に対してはCEZよりややMICが高い傾向にあるが、*E. coli*, *Klebsiella*, *A. faecalis*, *P. rettgeri* で著しく低濃度のMICを示した。

4. 投与期間7日から最長47日間の投与で因果関係を結べる副作用は認めなかった。

本研究に当り菌に対するMIC測定など協力を頂いた武田薬品工業中央研究所に謝意を表する。

文 献

- 1) 三浦幸雄：当教室ならびに関連病院において経験した慢性化膿性骨髓炎の臨床的検討。整形外科 2: 417-426, 1973
- 2) 五島登智子：起炎菌の問題点。第1回骨関節感染症研究会 1978
- 3) 桜井 実：生体内挿入金属周辺の骨感染に対する治療経験。災害医学 19: 351-361, 1976
- 4) 桜井 実：Cefotiam (SCE-963) の骨髓血液への移行濃度について。Chemotherapy 27(S-3): 138-144, 1979

EFFECT OF CEFOTIAM (SCE-963) IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASE OF SKELETAL SYSTEM

MINORU SAKURAI

Department of Orthopedic Surgery,
Tohoku University School of Medicine

Suppurative infection of the bone and joint was treated with cefotiam (SCE-963), a newly synthesized antibiotic agent. Number of patients was 41, of an age from 2 to 73, on average 37.3 years.

In general, 250mg of agent was solved in 250ml of 5% glucose and intravenously dripped twice a day. When inflammation signs ceased, administration was discontinued at as early as seven days, on average 19.1 days, when symptom was chronic. In eight cases, diluted antibiotics was topically administered into the affected focus by a technic of closed irrigation.

All of seven cases of acute suppurative osteomyelitis and eight of recurrent acute inflammatory stage of chronic osteomyelitis were well cured. Eighteen cases of chronic osteomyelitis were cured except four cases. Seven of acute suppurative arthritis and one case of chronic arthritis were completely cured.

Bacteriologically, causative organism was found in thirty-five cases. *S. aureus* was found most frequently as twenty-three cases among fifteen species. MIC, was examined as possible and MIC of cefotiam to *S. aureus*, *S. epidermidis* was found to be apt to slightly higher than that of cefazolin (CEZ). However, that of cefotiam to *E. coli* was 0.1 μ g/ml, in comparison with that of CEZ, 1.56 μ g/ml, and *Klebsiella*, 0.39 μ g/ml in cefotiam 3.13 μ g/ml in CEZ. Thus, inhibitory action of cefotiam to gramnegative organism was found to be superior to CEZ.

Through the investigation and treatment of infectious diseases of skeletal system, surgical means such as incision of abscess, curettage and sequestrectomy is important. Three of four non-effective cases were the cases without any surgical treatment. Further, two of these four were both infections with *Pseudomonas*. Therefore, the reason of not being effective to these four cases may be concluded to be not related merely to action of antibiotic agent.

Through the course of treatment, any side effect related to the drug was not found from the respect of clinical sign as well as laboratory findings.